

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte
und Arzneimittelkommissionen

Herausgegeben von P.Schölmerich · E.Mutschler · G.Thews

7. Jahrgang · Heft 11 · November 1989

ISSN 0723-6913

Inhalt

Arzneimitteltherapie im Alter

Herzrhythmusstörungen
Seite 316

Diuretika

Beeinflussung der Transportsysteme im Nephron und in anderen Organen
Seite 308

Osteoporoseprophylaxe mit Thiaziddiuretika?
Seite 330

Nebenwirkungen

Systemische Wirkung nach Timololaugentropfen?
Seite 325

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an Haut und Auge
Seite 325 und 326

HIV-Infektion

Didesoxyinosin bei AIDS und ARC
Seite 321

Fluconazol oder Ketoconazol bei Candidamykose?
Seite 322

07 NEHCNEW 0008
8000 MUENCHEN 40

POSTFACH 40 08 69
MAX HUEBER & CO. KG
UNIVERSITÄTSBÜCHERHANDLUNG
0464412
21474970
60-10 \$\$\$ 692

Postvertriebsstück

Gebühr bezahlt

11

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH · Postfach 10 53 39 · 7000 Stuttgart 10

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913

7. Jahrgang · Heft 11

November 1989

Herausgegeben von

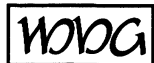
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Gerhard Thews, Mainz

Redaktion:

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Doris Uhl
Gertrud Maurer (Assistenz)
Birkenwaldstraße 44
Postfach 10 53 39
7000 Stuttgart 10
Telefon (0711) 25 82-0
Telex 723 636 daz d
Telefax (0711) 29 14 50

Beirat:

Prof. Dr. med. Bernd H. Belohradsky, München
Prof. Dr. med. Hanns G. Dammann, Hamburg
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Wolfgang Dölle, Tübingen
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Hans J. Gilfrich, Frankfurt
Prof. Dr. med. Jürgen Hengstmann, Berlin
Prof. Dr. med. Hans Hochrein, Berlin
Prof. Dr. med. Jochen Kuhlmann, Wuppertal
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Jürgen van de Loo, Münster
Prof. Dr. med. Hartwig Mathies, Bad Abbach
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Wolf Meinhof, Aachen
Dr. rer. nat. Hans J. Meyer, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Fritz Scheler, Göttingen
Prof. Dr. med. Klaus-H. Usadel, Mannheim
Prof. Dr. med. Claus Werning, Frechen/Köln



Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Diskussionsforum

D. Tirpitz, Duisburg, und M. Jochum, München
Therapie des Gasödems **303**
Aprotinin und 7-S-IgG beim septisch-toxischen Multi-Organversagen

Übersichten

Rainer Greger, Freiburg
Diuretika – Hemmer der Elektrolytresorption
im Nephron **308**

Berndt Lüderitz, Bonn
Herzrhythmusstörungen **316**
Behandlung bei älteren Patienten

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien **321**

Genitalwarzen: Gute Ergebnisse mit Podophyllotoxin • HIV: Erfolge mit Didesoxyinosin bei AIDS und ARC • Candidamykose bei AIDS: Fluconazol wirksamer als Ketoconazol? • Gewichtsreduktion: Ursodeoxycholsäure zur Gallensteinprophylaxe • Lupusnephritis: Verbesserte Nierenfunktion durch Thromboxan-Rezeptorantagonisten

Nebenwirkungen **325**

Betablocker beim Glaukom: Plasmaspiegel nach lokaler Timololgabe • Nebenwirkungen: Reaktionen an der Haut • Nebenwirkungen: Arzneimittel und Auge

Neue Substanzen **327**

Alfuzosin: Pharmakokinetik der Isomeren • Neues Antiepileptikum: GABA-Analogen Gabapentin • Interaktionen: Pharmakokinetik von Nifedipin und Pirmenol

Therapiehinweise **329**

Akute Pankreatitis: Chirurgische Verfahren und Antibiotikatherapie • Ciprofloxacin: Zunehmende Resistenz von Staphylococcus aureus • Osteoporose: Prophylaxe mit Thiaziddiuretika? • Flecainid, Encainid und Propafenon: Folgen des genetischen Polymorphismus • Prostaglandine: Acetylsalicylsäure kann Schwangerschaftshypertonie verhindern

Kurzhinweise Arzneimitteltherapie **334**

Therapie des Gasödems

Aprotinin und 7-S-IgG beim septisch-toxischen Multi-Organversagen

D. Tirpitz, Duisburg, und M. Jochum, München

Das Gasödem geht trotz des Einsatzes der hyperbaren Oxygenation und der damit verbundenen Reduzierung der Clostridientoxine mit einer hohen Gesamletalität einher. Die Patienten sterben an den Folgen eines septisch-toxischen Organversagens. Daher wurde untersucht, ob durch Zusatz des für die Opsonisierung wichtigen 7-S-IgG und/oder Gabe von Aprotinin zur hyperbaren Oxygenation die Therapie verbessert werden kann. Der Plasmin-Inhibitor Aprotinin wurde untersucht, da die mit dem septisch-toxischen Krankheitsbild beobachteten Störungen im Hämostasesystem möglicherweise auf einer Plasmin-induzierten Proteolyse beruhen. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung scheint insbesondere die zusätzliche Gabe von 7-S-IgG die Überlebenschancen der Patienten zu erhöhen.

Von 1973 bis 1984 wurden im Zentrum für Hyperbare Medizin, St.-Joseph-Hospital, Duisburg, 475 Patienten mit der Einweisungsdiagnose „Gasödem“ behandelt. Während es gelang, beim *primären Gasödem* (traumatisch bedingte, durch Energieaufnahme induzierte Gewebsnekrose) die Letalität unter 10% zu senken, war das *sekundäre Gasödem* (Aufpfropfung der anaeroben Infektion auf ein durch das Grundleiden bedingtes hypoxisches Gewebe, beispielsweise arterielle Verschlusskrankheit, diabetische Angiopathie) weiterhin mit einer Letalität von 50% behaftet [8].

Die *hohe Letalität* ist die Folge eines septisch-toxischen Organversagens [5], das auch durch antibiotische Behandlung nicht zu beeinflussen war. Auch durch die hyperbare Oxygenation (HBO) verbesserte sich in solchen Fällen das Krankheitsgeschehen nicht, da zwar die Clostridientoxine reduziert wurden, aber das möglicherweise durch freigesetzte leukozytäre lysosomale Proteinasen (z. B. Elastase oder Kathepsin G) bedingte Organversagen weiter fortschritt [6, 7].

Ziel der vorliegenden Untersuchung von November 1984 bis November 1985 war es daher, das *Freisetzungsmuster der neutrophilen Leukozyten-Elastase* und das Konzentrationsverhalten der wesentlich in die spezifische Immunabwehr involvierten *Immunglobuline* in der Zirkulation während des septisch-toxischen Krankheitsbildes des Gasödems zu

verfolgen, um danach möglicherweise therapeutische Rückschlüsse auf die Beeinflussbarkeit des humoralen Abwehrgeschehens ziehen zu können.

Zusätzlich zur Standardtherapie mit hyperbarer Oxygenierung wurde eine *Substitution mit einem 7-S-Immunglobulin G (IgG)* durchgeführt. Damit sollte überprüft werden, ob sich durch ein erhöhtes Angebot dieses für die Opsonierung von bakteriellen Erregern sehr wichtigen Proteins die Phagozytoseleistung der neutrophilen Leukozyten und damit die Infektabwehr während des Krankheitsverlaufs verbessern läßt. Außerdem sollte geklärt werden, ob die *Störung des Hämostasesystems*, die bei septisch-toxischen Krankheitsbildern zu finden ist, auf einer *Plasmin-induzierten Proteolyse* beruht. Durch die Gabe des in niedriger Dosierung relativ spezifischen *Plasmininhibitors Aprotinin* sollte dies indirekt untersucht werden.

Methodik

Im Untersuchungszeitraum konnte bei 50 Patienten (32 Männer, 18 Frauen) die Diagnose „Gasödem“ (Nachweis im weiteren Verlauf bakteriologisch durch Erregerbestimmung und im Tierversuch durch den Nachweis der Toxinproduktion) gesichert werden. In 17 Fällen lag ein primäres Gasödem vor. Bei 33 Patienten war das Gasödem ursächlich durch die Grundkrankheit bedingt — überwie-

Tab. 1. Erstbehandlung des Gasödems

Diagnose
1. Klinischer Befund
2. Labor (Hämatologie, Leber-, Nierenwerte, Urin)
3. Erreger, sofortiger Nachweis (bed side microscoping)
4. Erreger-Differenzierung im Gewebe
5. Toxinnachweis im Tier
Therapie
1. Kreislauf-Stabilisierung
2. Atmungs-Stabilisierung
3. Hyperbare Oxygenation
4. Nekrosektomie

gend eine diabetische Mikroangiopathie und arterielle Verschlusskrankheit. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 53 Jahren (17 bis 87 Jahre).

Die in unserem Zentrum bewährten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen in der Erstbehandlung des Gasödems wurden unverändert angewandt (Tab. 1). Die hyperbare Oxygenation stellte dabei einen Schwerpunkt der Behandlung des Gasödems dar: In einer begehbaren Druckkammer wurde unter einem Umgebungsdruck von 3 bar (20 m Wassertiefe) mit reinem Sauerstoff über einen Zeitraum von drei Stunden beatmet; an den folgenden Tagen betrug die Beatmungsdauer 90 Minuten. In der Regel waren Clostridientoxine nach der siebten Behandlung nicht mehr nachweisbar.

Die Patienten waren in vier Gruppen eingeteilt, die entweder

- nur die Standardtherapie (Gruppe 0, n = 10; Kontrolle) oder

Anschriften der Verfasser:

Dr. D. Tirpitz, St.-Joseph-Hospital Laar, 4100 Duisburg 12

Priv.-Doz. Dr. M. Jochum, Abt. für Klinische Chemie und Klinische Biochemie der Chirurgischen Klinik Innenstadt der Universität München, Nußbaumstraße 20, 8000 München 2

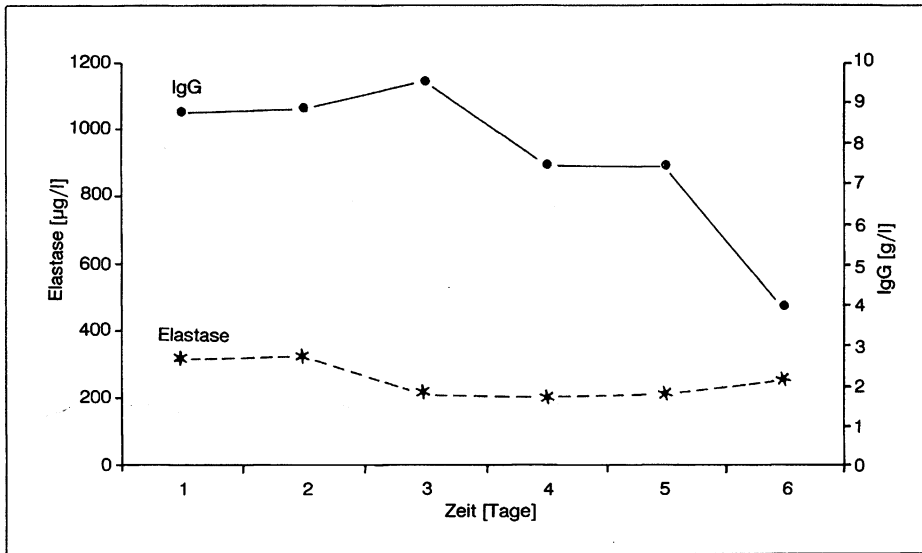


Abb. 1. Zeitverlauf der Elastase- (im Komplex mit Alpha₁-Proteinaseinhibitor) und IgG-Werte bei Gasödem-Patienten, die nur eine hyperbare Oxygenation und Standard-Intensivtherapie erhielten; Gruppe 0; n = 10

- zusätzlich Aprotinin (Gruppe A, n = 8),
- Aprotinin und IgG (Gruppe I/A, n = 21) oder
- nur IgG (Gruppe I, n = 11) erhielten.

Das Aprotinin wurde in den Gruppen A und I/A zu Therapiebeginn als Bolus von 3 Mill. KIE und über die nächsten drei Tage ebenfalls jeweils als Bolus von 1 Mill. KIE verabreicht. Von dem 7-S-Immunglobulin Purimun® (Armour Pharma GmbH, Eschwege) wurden am ersten Tag 15 g, am zweiten Tag 10 g und am dritten Tag 5 g gegeben, wobei die Infusionsdauer je nach der Gesamtmenge 60 bis 120 Minuten betrug.

Vor Therapiebeginn und anschließend in jeweils zwölfstündigem Abstand bis zum sechsten Behandlungstag wurde bei allen Patienten die Freisetzung der Elastase aus aktivierten neutrophilen Leukozyten (primäre Entzündungszellen) durch einen Enzymimmunoassay (PMN Elastase-Test, E. Merck, Darmstadt) im Plasma (komplexiert mit Alpha₁-Proteinaseinhibitor) nachgewiesen sowie

der Spiegel der Immunglobuline IgG, IgA und IgM im Serum durch radiale Immundiffusion (NOR-Partigen-Platten, Behringwerke, Marburg) bestimmt. Eine Differenzierung der Immunglobuline wurde nicht mehr weiter durchgeführt, als sich bei der vorläufigen Überprüfung zeigte, daß mit der Normalisierung

der IgG-Werte auch die Fraktionen von IgA und IgM in den Normbereich zurückkehrten.

Ergebnisse

Die Gasödem-Patienten der *Kontroll-Gruppe 0* waren nicht mit Immunglobulin oder Aprotinin vorbehandelt. Sie wurden nach unserem bewährten Schema der Erstbehandlung des Gasödems versorgt. Die im gesamten Zeitraum pathologisch erhöhte komplexe Elastase im Plasma zeigte während dieser Therapie einen passageren, geringfügigen Abfall. Das IgG fiel von Werten am unteren Normbereich auf stark erniedrigte abnorme Werte (Abb. 1). Die Letalität war in dieser Gruppe mit fünf Patienten (50%) am höchsten.

Eine Beeinflussung der Elastase-freisetzung durch *Aprotinin* (Gruppe A) war nicht festzustellen, die Werte stiegen sogar im Verlauf der Behandlung noch weiter an. Gleichzeitig sank ebenfalls der IgG-Spiegel in den pathologischen Bereich (Abb. 2).

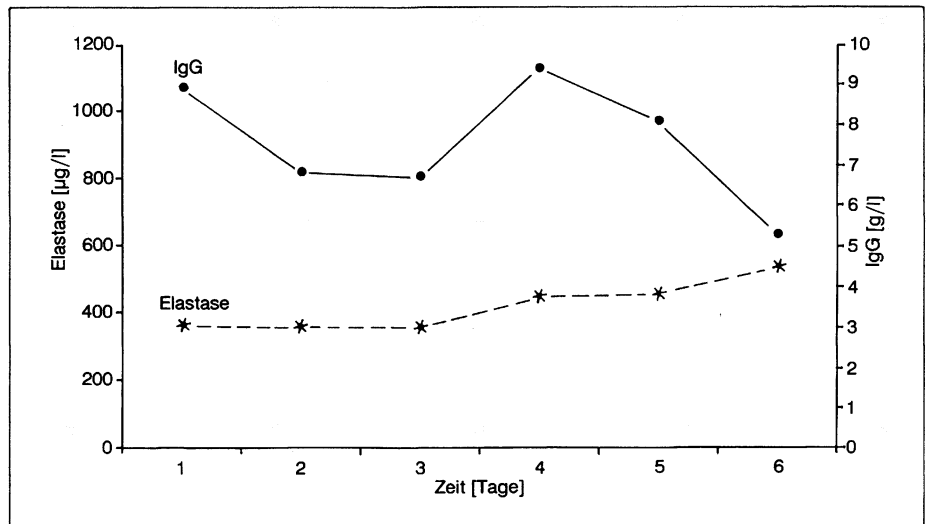


Abb. 2. Zeitverlauf der Elastase- (im Komplex mit Alpha₁-Proteinaseinhibitor) und IgG-Werte bei Gasödem-Patienten, die neben der Standardbehandlung noch Aprotinin erhielten; Gruppe A; n = 8

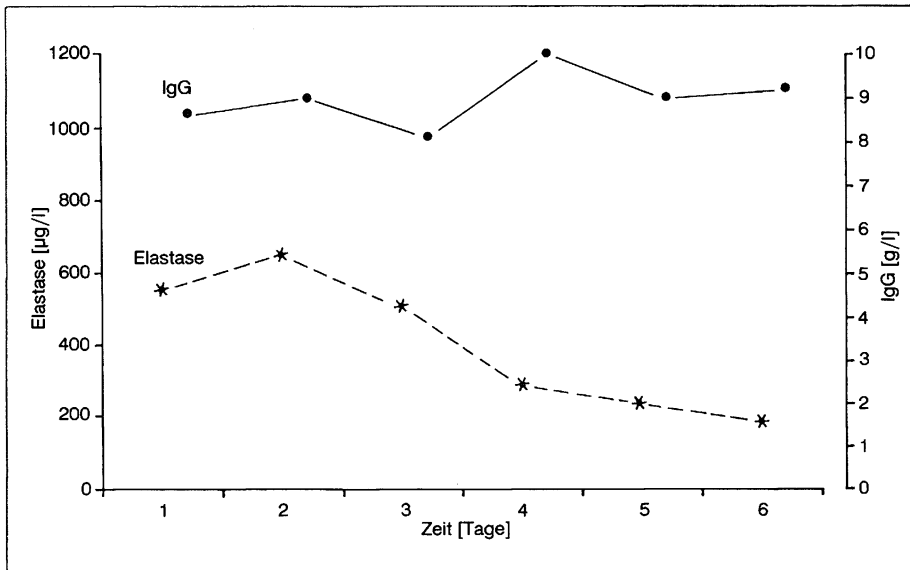


Abb. 3. Zeitverlauf der Elastase- (im Komplex mit Alpha₁-Proteinaseinhibitor) und IgG-Werte bei Gasödem-Patienten, die außer der Standardtherapie nur IgG erhielten; Gruppe I; n = 11

Wie in der Kontrollgruppe 0 betrug die Letalität ebenfalls 50% (vier Patienten).

In der Gruppe I wurde zusätzlich zur Standardtherapie nur IgG verabreicht. Hier war – nach einem kurzzeitigen Anstieg am ersten Behandlungstag – ein rapider Rückgang der Elastase-Werte zu verzeichnen, während sich gleichzeitig die IgG-Werte normalisierten (Abb. 3). In dieser Gruppe verstarb kein Patient.

Nach der Monotherapie wurde nun der kombinierte Einsatz von Aprotinin und IgG in der Gruppe I/A geprüft. Er brachte nicht die Ergebnisse der IgG-Monotherapie (Abb. 4). Zwar kam es zu einer deutlichen Besserung des klinischen Zustands der Patienten. Die erhoffte weitere Verbesserung des klinischen Zustandes trat jedoch nicht ein. Ein Patient verstarb (4,8%). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse gibt Tabelle 2 wieder.

Diskussion

Die bisherigen Ergebnisse bei der Behandlung des Gasbrandes waren trotz des Einsatzes der hyperbaren

Oxygenation nicht überzeugend. So lag die Gesamtlealität bei den Patienten des Zentrums für hyperbare Medizin bis November 1984 noch bei 33,5%. Erst im beschriebenen Zeitraum von November 1984 bis November 1985 gelang es, durch die Immunglobulin-Substitution die Gesamtlealität der an Gasödem Erkrankten auf 21,6% zu senken, wobei sich dieser Erfolg insbesondere beim sekundären Gasödem zeigte.

Untersuchungen an Patienten mit septisch-toxischem und im traumatisch-hämorrhagischen Schock [3] ergaben schwere Störungen der plasmatischen Enzymsysteme – Gerinnung, Fibrinolyse, Komplement-System, Kallikrein-Kinin-System – die wesentlich den Krankheitsverlauf und die Letalität bestimmten. Die Freisetzung von Elastase (und damit sicherlich auch von anderen Proteinasen) aus polymorphkernigen Granulozyten (neutrophilen Leukozyten) zeigte eine deutliche Abhängigkeit von der Infektions- bzw. Traumaschwere [1, 3]. Sowohl die proteolyti-

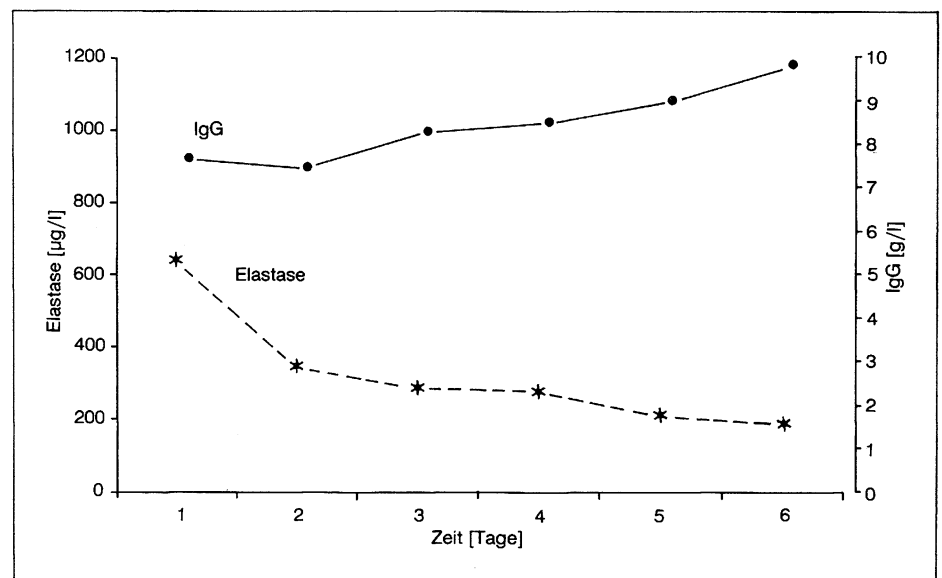


Abb. 4. Zeitverlauf der Elastase- (im Komplex mit Alpha₁-Proteinaseinhibitor) und IgG-Werte bei Gasödem-Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie Aprotinin und IgG erhielten; Gruppe I/A; n = 21

Tab. 2. Vergleich der vier Behandlungsgruppen. Alle Werte für IgG und Elastase wurden gemittelt (HBO = Hyperbare Oxygenierung)

Gruppe	Anzahl [n]	IgG [g/l]			Elastase [μ g/l]			Letalität
		Tag 1	Tag 3	Tag 6	Tag 1	Tag 3	Tag 6	
HBO	10	8,5	9,5	3,8	300	190	210	5 (50%)
HBO + Aprotinin	8	8,8	6,5	5,2	350	350	490	4 (50%)
HBO + Aprotinin + 7-S-IgG	21	7,8	9,5	9,8	650	300	200	1 (4,8%)
HBO + 7-S-IgG	11	8,8	8,0	9,2	550	500	200	0 (0%)

schen Enzyme des plasmatischen Gerinnungssystems als auch diejenigen lysosomaler Herkunft haben sich als potente Entzündungsmediatoren erwiesen [4]. Den granulozytären Proteinase wird außerdem eine Beteiligung bei der Entstehung eines Lungen- und Multiorganversagens nach schwerem Schock zugeschrieben [3].

Als therapeutische Konsequenz scheint daher die Anwendung eines Proteinaseinhibitors geeignet zu sein, der entweder direkt die aus den Granulozyten freigesetzte Elastase hemmt oder indirekt über die Hemmung des Kallikrein-Kinin-Systems und der Fibrinolyse (beide Systeme bilden potente Stimulatoren der neutrophilen Leukozyten) die granulozytäre Proteinasefreisetzung vermindert [3]. Letzteres trifft auf Aprotinin zu. Die bei Traumapatienten bisher angewandten Aprotinindosierungen zeigten überwiegend nur eine Wirkung auf das plasmatische Fibrinolyse-System, die Freisetzung der Elastase wurde nicht beeinflusst. Die Hemmung der lysosomalen Granulozyten-Proteinase erfordert hingegen Konzentrationen, die im klinischen Einsatz nicht zu erreichen sind [2, 3]. Der Einsatz des Aprotinins in unserer Studie sollte klären, ob eventuell beim Multi-Organversagen mit septisch-toxischer Ursache ein Effekt auf die Elastasefreisetzung nachzu-

weisen ist. Aber auch bei unseren Gasödem-Patienten blieben der Krankheitsverlauf und die Elastasewerte durch die nach neueren Erkenntnissen [3] zu niedrige Aprotinngabe unbeeinflusst.

Beim Gasödem-Patienten ist letztlich die gestörte humorale Abwehr und weniger die Kontamination mit Clostridien als Ursache des Gasödems zu sehen. Bei normalem Immunhaushalt und normalem Gewebs- pO_2 ist eine systemische Infektion mit Gasbranderreger nicht möglich, so daß sich das Bild des septisch-toxischen Gasödems kaum entwickeln kann. Auch ein erheblicher Verlust der Immunglobuline, wie er beispielsweise bei Brandverletzten gesehen wird, kommt aufgrund der kurzen Inkubationszeit nicht in Betracht. Diese schwere Erkrankung wird erst durch eine lokal oder allgemein herabgesetzte Abwehrlage ermöglicht, wenn beispielsweise IgG nicht ausreichend vorhanden ist, um die Opsonierung der Erreger zu bewerkstelligen. Wie bereits bei Patienten mit großen bauchchirurgischen Eingriffen gezeigt werden konnte, fällt der IgG-Spiegel beim Auftreten einer post-operativen Sepsis signifikant ab und kann durch Substitution mit Immunglobulinen wieder angehoben werden [1]. Unsere Untersuchung an Gasödem-Erkrankten zeigte darüber hinaus, daß die Leukozy-

ten-Elastase (als Ausdruck der septischen Allgemeinerkrankung) sich gegensätzlich zum Immunglobulinspiegel verhält. Die erfolgreiche Substitution mit einem 7-S-Immunglobulin in der Frühphase des septisch-toxischen Geschehens und das konsequente Absinken der Elastasewerte führt zu folgender Interpretation: Nach Stimulierung von polymorphkernigen Granulozyten durch lösliche Substanzen (z. B. Toxine) oder bei der Phagozytose von Partikeln (z. B. Bakterien, zerstörtes Gewebe) wird Elastase freigesetzt. Bei einer verbesserten Opsonierung durch die 7-S-IgG-Substitution müßte demnach eigentlich eine Erhöhung der Elastase zu verzeichnen sein, da mehr Erreger phagozytiert werden. Offensichtlich scheint aber die Stimulierung durch die Clostridientoxine wegzufallen und eine Kompensation beider Prozesse einzutreten. Die Verminderung der Elastasefreisetzung im weiteren Verlauf könnte darüber hinaus durch die abnehmende Anzahl der Bakterien (und ihrer Toxine) in der Besserungsphase bedingt sein.

In der Behandlung des septisch-toxischen Allgemeingeschehens beim Gasödem spielen Antibiotika eine primär untergeordnete Rolle, da ein septisch-toxisches Organversagen durch sie nicht zu beeinflussen ist. Deshalb erhielten die Patienten in dieser Untersuchung keine Antibiotika. Das Hauptaugenmerk der Behandlung ist auf die Verbesserung der humoralen Abwehr zu richten, wobei sich die Gabe eines 7-S-Immunglobulins als ein gut wirksames Therapeutikum erwiesen hat. Wir empfehlen deshalb, ein natives 7-S-Immunglobulin bereits bei der Erstversorgung des Patienten vor der Zuweisung in ein entsprechendes Zentrum mit HBO-Einrichtung hochdosiert zu verabreichen.

Literatur

- [1] Duswald, K. H.: Zur Pathobiochemie der Leukozyten-Elastase. S. 69–80. G.I.T.-Verlag Ernst Giebeler, Darmstadt 1983
- [2] Fritz, H., Wunderer, G., Jochum, M.: Biochemie und Anwendung des Kallikreininhibitors Aprotinin aus Rinderorganen. Arzneimittelforsch. Drug Res. 33 (I), 479–494 (1983)
- [3] Jochum, M., Dittmer, H., Fritz, H.: Der Effekt des Proteinaseinhibitors Aprotinin auf die Freisetzung granulozytärer Proteinasen und Plasmaproteinveränderungen im traumatisch-hämorrhagischen Schock. Lab. med. 11, 235–243 (1987)
- [4] Jochum, M., Fritz, H.: Pathobiochemische Mechanismen bei der Entzündung. Dt. Ges. f. Klin. Chemie – Mitteilungen 4, 155–160 (1987)
- [5] Ringelmann, R.: Therapie und Diagnostik bei Bakteriämie und Sepsis: Wo und wie sind Verbesserungen möglich? Immunität und Infektion 14, 3–5 (1986)
- [6] Tirpitz, D.: Verhalten des Gewebs-pO₂ unter hyperbaren Bedingungen. Dtsch. Zeitschr. Sportmed. 35, 174–178 (1984)
- [7] Tirpitz, D., Krull, F.: Letalität bei Gasödeminfektionen. Dtsch. Ärztebl. 77, 53–58 (1980)
- [8] Tirpitz, D.: Die Hyperbare Sauerstoffbehandlung (OHP) in der Behandlung des Gasödems. Reports, Erstes Schweizerisches Symposium für Hyperbare Medizin. S. 184–203